



多発性骨髄腫の増殖を制御する遺伝子発現調節機構の解明とエピゲノム創薬

研究者所属・職名 :
大学院先導機構・准教授

ふりがな おおぐち ひろと

氏名 : 大口 裕人

主な採択課題 :

- [研究活動スタート支援 「KDM5Aによる骨髄腫細胞増殖制御機構の解明」\(2018-2019\)](#)
- [基盤研究\(C\) 「Dis3欠損骨髄腫モデルマウスの確立」\(2020-2022\)](#)

分野 : 血液内科学、分子生物学

キーワード : 多発性骨髄腫、細胞増殖、転写制御、ヒストン修飾、エピゲノム創薬

課題

- **なぜこの研究をおこなったのか？ (研究の背景・目的)**
3大血液がんのひとつ多発性骨髄腫の治療成績は年々向上しているが、未だに治癒は見込めない。そのため、この疾患の更なる病態解明と治療薬の開発が求められている。多発性骨髄腫を含むがんの分子病態にはゲノム変化のみでなくエピゲノム変化 (DNA塩基配列の変化を伴わない情報の変化) が深く関わっている。本研究では、エピゲノム制御因子のひとつKDM5Aに着目し、骨髄腫細胞での機能を明らかにすること、治療標的としての可能性を提示することを目的とした。
- **研究するにあたっての苦労や工夫 (研究の手法)**
KDM5ファミリータンパク質はヒストンリシン残基(H3K4)からメチル基を取り除く酵素であるが、骨髄腫細胞での役割は不明であった。そこで、ヒト骨髄腫細胞株においてKDM5の発現量を落とすことで、細胞増殖への影響を調べた。そして、KDM5ファミリーのなかでも、特にKDM5Aが細胞増殖に関わっていたため、その分子機序の解析を行った。さらに、KDM5阻害剤を用いて、その有効性を骨髄腫マウスモデルで検証した。これまでのKDM5阻害剤は細胞膜透過性に問題があり、細胞や生体内での効果が乏しかったが、プロドラッグを開発することでこの問題を解消することができた。

ゲノム情報

DNA塩基配列

5'-GACGATGGCGATA-3'
3'-CTGCTACCGCTAT-5'

エピゲノム情報

DNAメチル化


5'-GACGATGGCGATA-3'
3'-CTGCTACCGCTAT-5'

ヒストン翻訳後修飾

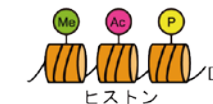
メチル化、アセチル化、リン酸化など

ヒストン DNA

図1 ゲノムとエピゲノム

多発性骨髄腫の増殖を制御する遺伝子発現調節機構の解明とエピゲノム創薬

研究成果

●どんな成果がでたか？どんな発見があったか？

骨髄腫細胞において、KDM5ファミリーメンバー(KDM5A、KDM5B、KDM5C)はいずれも発現していたが、とくに高いKDM5Aの発現は骨髄腫患者の予後不良と相関していた。そして、KDM5A発現の抑制は骨髄腫細胞の増殖を阻害した。続いて、細胞膜透過性に優れる新規KDM5阻害剤を開発し、薬理的KDM5阻害でも同様に骨髄腫細胞の増殖が抑制されることを確かめた。さらに、免疫不全マウスにヒト骨髄腫細胞株を移植した骨髄腫マウスモデルを用いて、生体内でも新規KDM5阻害剤が骨髄腫細胞増殖を抑えることを示した。機能解析により、KDM5Aは骨髄腫発症および増殖において重要な転写因子であるMYCと協調してMYC標的遺伝子の発現を上げていることを見出した。MYC標的遺伝子の転写開始点近傍では元々高いレベルのヒストンメチル化(H3K4me3)が認められたが、この修飾レベルはKDM5Aを抑制することでさらに上昇していた。この結果は、必要以上に過剰なH3K4me3は転写の障壁となり、H3K4me3が転写を促進するというこれまでの定説と逆説的に転写を阻害する可能性を示唆した。

本研究は、KDM5Aが転写開始点におけるH3K4me3を至適なレベルに制御することで、MYC標的遺伝子の転写を促進し、骨髄腫細胞を増殖に導くという新たなエピゲノム制御モデルを提唱した。また、KDM5阻害剤が骨髄腫細胞の増殖を抑制できることを骨髄腫マウスモデルで明らかにした。

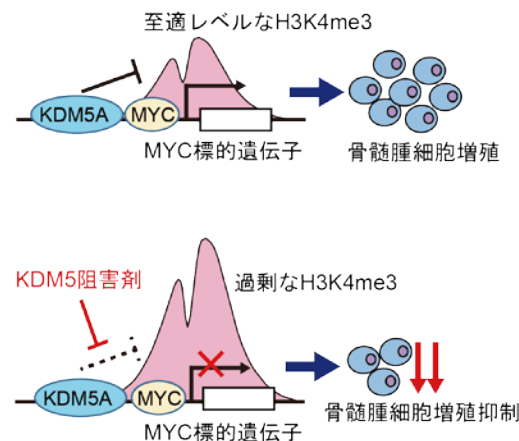


図2 KDM5Aを介する新規転写制御モデル

今後の展望

●今後の展望・期待される効果

本研究により、ヒストン修飾制御を介する骨髄腫細胞増殖の仕組みの一端が明らかとなり、また、そこを標的とした治療法の可能性が示された。KDM5ファミリーは他のがん腫の増殖にも関わることが明らかにされつつあり、本研究で開発したKDM5阻害剤をプロトタイプとして今後臨床で使用可能な治療薬が開発されれば、これまでの治療法と組み合わせることで、多発性骨髄腫のみならず、様々ながん腫における新規治療戦略に発展していくことが期待される。

既存治療法

+

KDM5阻害薬

図3 KDM5阻害薬を含む新規治療戦略に向けて